

На правах рукописи

Тудрий Елена Вадимовна

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ ФОСФОНΙΑ НА ОСНОВЕ
РЕАКЦИЙ ТРЕТИЧНЫХ ФОСФИНОВ С НЕКОТОРЫМИ
АЗОТИСТЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ И ВЫСШИМИ
ГАЛОИДНЫМИ АЛКИЛАМИ**

02.00.08 – химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Казань – 2010

Работа выполнена в Химическом институте им. А.М.Бутлерова
Казанского государственного университета им. В.И.Ульянова-Ленина

Научный руководитель:	кандидат химических наук, доцент Галкина Ирина Васильевна
Официальные оппоненты:	доктор химических наук, профессор Пудовик Михаил Аркадьевич кандидат химических наук, доцент Цупак Евгений Борисович
Ведущая организация:	Казанский государственный технологический университет

Защита диссертации состоится «22» апреля 2010 года в 14.30 на заседании Диссертационного совета Д 212.081.03 при Казанском государственном университете им. В. И. Ульянова-Ленина по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского государственного университета.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская 18, Казанский государственный университет, Научная часть.

Автореферат разослан «19» марта 2010 года.

Учёный секретарь
Диссертационного совета Д 212.081.03
кандидат химических наук, доцент

Казымова М.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В настоящее время для ведущих химических лабораторий мира все более актуальной становится проблема направленного синтеза биологически активных веществ и лекарственных препаратов нового поколения, сочетающих в себе такие свойства, как высокая эффективность, широкий спектр биологической активности по отношению к основным видам патогенной микрофлоры в сочетании с низкой токсичностью, отсутствие побочных эффектов, направленный транспорт к очагу инфекции. Одним из наиболее эффективных современных подходов в этом направлении является функционализация заведомо биоактивной «каретки-носителя» различными фармакорфорными группами. В настоящем исследовании в качестве таких «кареток-носителей» были выбраны дихлординитробензофуроксан и соответствующий бензофуразан, обладающие выраженной биологической активностью и содержащие одновременно как нуклеофильные, так и электрофильные реакционные центры, по которым можно проводить эффективную функционализацию потенциальными фармакофорами. Выбор данных гетероциклов не случаен ввиду их близкого структурного сходства с нуклеиновыми основаниями ДНК и РНК (аденином, гуанином). Несмотря на то, что различные замещенные бензофуроксаны и бензофуразаны представляют большой теоретический и практический интерес и широко исследуются во всём мире, объекты настоящего исследования – суперэлектрофильные дихлординитробензофуроксан и дихлординитробензофуразан – изучены явно недостаточно как в плане их реакционной способности по отношению к различным нуклеофильным реагентам, так и в плане биологической активности образующихся в этих реакциях продуктов. Так, например, в литературе до сих пор нет ни одного надежного факта введения в молекулы бензофуроксанов и бензофуразанов фосфорорганических заместителей – мощнейших потенциальных фармакофоров.

Другим биомиметическим подходом, реализованным в настоящей работе, является синтез аналогов фрагментов природных клеточных мембран – в частности, четвертичных фосфониевых солей с высшими алкильными радикалами, аналогов фосфолипидов.

Целью данной диссертационной работы является направленный синтез в рамках биомиметического подхода новых биологически активных веществ посредством функционализации дихлординитробензофуроксана и -бензофуразана биогенными фосфорными и азотистыми нуклеофилами, а также четвертичных солей фосфония с высшими алкильными радикалами – аналогов фосфолипидных фрагментов клеточных мембран – на основе реакций третичных фосфинов с указанными азотистыми гетероциклами и высшими галоидными алкилами; изучение строения и биологической активности синтезированных соединений, разработка на их основе новых лекарственных препаратов для ветеринарии и медицины.

В задачи исследования входило:

- Поиск новых классов физиологически активных ФОС на основе систематического исследования неизвестных ранее реакций фосфорилирования азотистых гетероциклов – дихлординитробензофуроксана и дихлординитробензофуразана – широкой серией третичных фосфинов.
- Изучение строения и биологической активности образующихся продуктов, разработка эффективных методов их направленного синтеза.
- Разработка эффективных методов синтеза четвертичных фосфониевых солей с высшими алкильными радикалами – аналогов компонентов клеточных мембран

- на основе реакций третичных фосфинов с высшими галоидными алкилами. Получение широкого ряда указанных соединений, изучение их антибактериальной и антимикотической активности в отношении наиболее распространенной патогенной микрофлоры.
- Изучение механизма биологического действия четвертичных фосфониевых солей с высшими алкильными радикалами путем количественного исследования как их взаимодействия с моделью биологической мембраны (1-пальмитоил-2-олеил-sn-глицеро-3-фосфатидилхолин, SIGMA) методом ленгмюровских монослоев, так и самоорганизации в разбавленных растворах.
 - На основе результатов проведенных систематических исследований разработка и лабораторные испытания совместно со специалистами Казанского государственного технологического университета, Казанского государственного медицинского университета, Казанской государственной медицинской академии, Казанской государственной академии ветеринарной медицины и ОАО «Татхимфармпрепараты» новых отечественных лекарственных препаратов: антипаразитарных противонематодозных фармацевтических композиций, а также антимикотических и антибактериальных фармацевтических субстанций для глазных мазей и капель на основе синтезированных ФОС.

Научная новизна работы и выносимые на защиту положения. В ходе работы впервые проведена функционализация дихлординитробензофуроксана и соответствующего бензофуразана третичными фосфинами. Открыты новые реакции, приводящие к продуктам моно- и дифосфорилирования – часто необычного строения: четвертичных фосфониевых солей, кетоилидов, стабильных свободных радикалов. В сравнительном плане изучены также реакции аминирования указанных гетероциклов широкой серией первичных и вторичных аминов и показано, что в случае дихлординитробензофуроксана независимо от соотношения реагентов образуются только продукты диаминирования с замещением обоих атомов хлора в ароматическом кольце бензофуроксана, тогда как в случае дихлординитробензофуразана при соотношении реагентов 1:2 возможно образование и продуктов монозамещения. Разработан эффективный метод синтеза четвертичных фосфониевых солей с высшими алкильными радикалами. Получена широкая серия высших четвертичных солей фосфония – аналогов фосфолипидных компонентов клеточных мембран, а также впервые получены комплексы этих солей с дихлординитробензофуроксаном. Структура всех ключевых соединений доказана методом рентгеноструктурного анализа. Проведено систематическое исследование всех полученных соединений на биологическую активность по отношению к наиболее распространенным видам патогенной микрофлоры и гельминтам. При этом выявлено значительное число соединений с крайне высокой биологической активностью.

На защиту выносятся:

1. Реакции третичных фосфинов с дихлординитробензофуроксаном и дихлординитробензофуразаном, приводящие к продуктам фосфорилирования необычного строения. Разработанные на этой основе методы синтеза фосфорзамещенных бензофуроксанов и бензофуразанов.
2. Строение образующихся в этих реакциях фосфорзамещенных бензофуроксанов и бензофуразанов.
3. Синтез и строение новых продуктов аминирования дихлординитробензофуроксана и -фуразана первичными и вторичными аминами и амидами – в том числе,

сульфаниламидами.

4. Новый метод синтеза четвертичных фосфониевых солей с высшими алкильными радикалами и их комплексов с дихлординитробензофуроксаном и -фуразаном.
5. Биологическая активность синтезированных соединений и их композиций.

Практическая значимость работы состоит как в разработке методов синтеза неизвестных ранее биологически активных ФОС, так и в создании на их основе конкретных новых лекарственных препаратов для лечения глазных болезней и гельминтозов животных, что защищено двумя зарегистрированными в 2009 году заявками на патенты РФ.

Личный вклад автора заключается в разработке методов направленного синтеза новых биологически активных веществ на основе реакций гетероциклических систем и фосфорорганических соединений; идентификации новых полученных соединений и установлении их структуры; исследовании биологической активности синтезированных соединений; обобщении полученных результатов и анализе литературных данных. Большая часть экспериментальных результатов получена автором лично или при его непосредственном участии.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы докладывались на следующих конференциях: XIV International conference on the chemistry of phosphorus compounds (ICSPC-14) (Казань, 2005); V, VI, VII, VIII, IX научных конференциях молодых ученых, аспирантов и студентов "Материалы и технологии XXI века" (Казань, 2005 г., 2006 г., 2007 г., 2008 г., 2009 г.); International conference «Chemistry of nitrogen containing heterocycles» (CNH) (Харьков, 2006 г.); XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. (Москва, 2007 г.); Международная научно-техническая конференция «Современные проблемы спец. техн. химии» (Казань, 2007 г.); XV International conference on the chemistry of phosphorus compounds (ICSPC-15) (Санкт-Петербург, 2008 г.); Российская конференция «Фармакология и токсикология ФОС и других биоактивных веществ» (Казань, 2008 г.); Конференция по химии нитросоединений и родственных азот-кислородных систем, «Нитро-100» ИОХ (Москва, 2009 г.).

Публикации. Основные результаты диссертации изложены в 11 статьях, опубликованных в зарубежных и центральных российских изданиях, а также в тезисах 17 докладов на конференциях различного уровня и 2 зарегистрированных заявках на патенты РФ. Публикации по теме диссертации написаны в соавторстве с научным руководителем к.х.н. доцентом Галкиной И.В. Д.х.н. проф. Галкин В.И. и д.х.н. проф. Бердников Е.А. принимали участие в обсуждении результатов исследования. Д.ф.-м.н. проф. Тагиров М.С., к.ф.-м.н. с.н.с. Розенцвайг Ю.К. и к.ф.-м.н. с.н.с. Орлинский С.Б. принимали участие в записи и интерпретации ЭПР-спектров. Д.ф.-м.н. проф. Ильясов А.В. и к.ф.-м.н. с.н.с. Гнездилов О.И. принимали участие в записи и интерпретации ЯМР-спектров. К.х.н. Сахибуллина В.Г. записывала и интерпретировала ИК-спектры. PhD, научный сотрудник университета Мюнстера (ФРГ) Г. Люфтманн записывал и интерпретировал масс-спектры. Сотрудники ИОФХ д.х.н. Катаева О.Н., д.х.н. Литвинов И.А. и к.х.н. Криволапов Д.Б. выполняли рентгеноструктурные исследования. Д.х.н. проф. Юсупова Л.М. (КХТУ) и к.х.н. Левинсон Ф.С. (КХТУ) синтезировали и предоставили для исследования соответственно дихлординитробензофуроксан и дихлординитробензофуразан. Д.фарм.наук проф. Егорова С.Н. (КГМУ) руководила разработкой лекарственных форм препаратов, доктора ветеринарных наук КГВМА проф. Шакуров М.Ш. и проф. Лутфуллин М.Х. руководили лабораторными и полевыми испытаниями на животных глазных мазей и капель «Астра» и

антигельминтного препарата «Дегельм». Заведующий кафедрой фармакологии Нижегородского медицинского университета д.х.н. проф. Мельникова Н.Б. с сотрудниками изучали механизм взаимодействия синтезированных фосфониевых солей с моделями клеточных мембран. Микробиологические исследования проведены сотрудниками кафедры микробиологии КГМА к.м.н., доц. Шулаевой М.П., под руководством проф. Поздеева О.К.

Автор выражает глубокую признательность всем принимавшим участие в настоящем исследовании за плодотворное сотрудничество.

Работа выполнена на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета в рамках основного научного направления «Синтез, строение, реакционная способность и практическое применение органических, элементоорганических и координационных соединений», а также при финансовой поддержке совместной российско-американской программы «Фундаментальные исследования и высшее образование» (BRHE): грант CRDF № BP4M07 и грант Минобрнауки РФ № 2.2.2.2/5013.

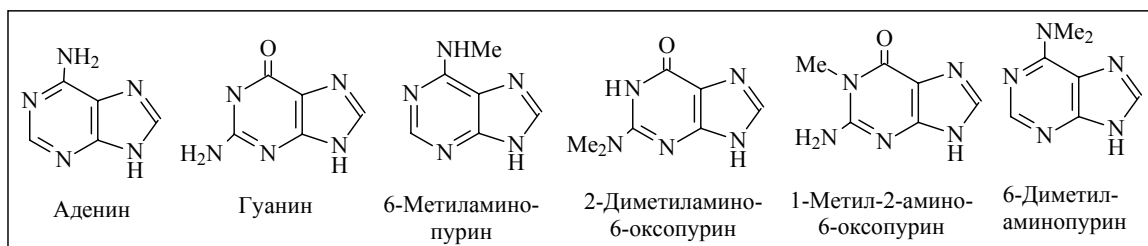
Объем и структура работы. Работа изложена на 173 страницах, содержит 5 таблиц, 67 рисунков, 12 схем и 158 библиографических ссылок. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы и приложения.

В первой главе рассмотрены литературные данные по проблеме. Во второй главе обсуждаются результаты исследования реакций фосфорилирования и аминирования объектов исследования. В третьей главе описана экспериментальная часть работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Реакции третичных фосфинов с 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксаном (I)

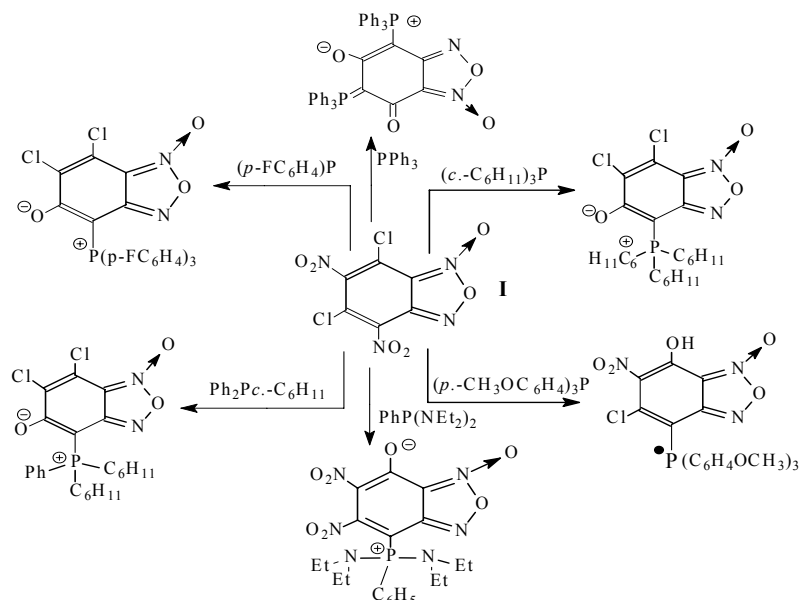
Поиск биологически активных соединений в рядах производных бензофуразанов и их N-оксидов не случаен. Важной особенностью этих гетероциклов является их структурное сходство с нуклеос основаниями ДНК и РНК - аденином и гуанином и их производными:



На сегодняшний день в литературе отсутствуют сведения о реакциях нуклеофильного замещения атомов галогенов в бензофураксановом и -фуразановом циклах фосфорными нуклеофилами, хотя введение в его молекулу биогенных фосфорорганических заместителей, безусловно, является интересным как с теоретической точки зрения, так и в плане получения веществ с потенциальной биологической активностью.

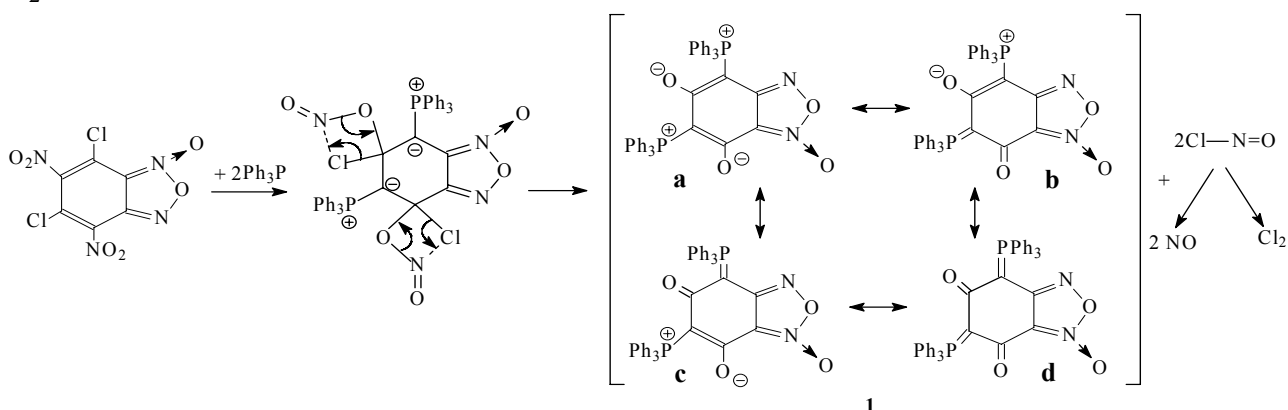
В настоящей работе нами изучено взаимодействие замещенного бензофураксана (I) с рядом третичных фосфинов.

Все нижеописанные реакции проводились при комнатной температуре в спиртово-эфирной среде в соотношении 1:3 (физическое стекло) для удобства регистрации радикальных процессов методом ЭПР.



1.1. Реакция 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроксана (I) с трифенилфосфином

Реакция дихлординитробензофуроксана с трифенилфосфином протекает легко при комнатной температуре при соотношении реагентов 1:2. Установлено необычное течение реакции с участием бензофуроксановых Cl- и NO₂-групп в качестве реакционных центров. Показано, что в результате реакции образуется устойчивый дифенолятный дифосфабетаин (**1**) с большим вкладом мезомерной дикетодиилидной формы (**1b**) и хлористый нитрозил, который в процессе реакции распадается на NO и Cl₂:



Методом ЭПР установлено образование NO в процессе реакции (рис. 1):

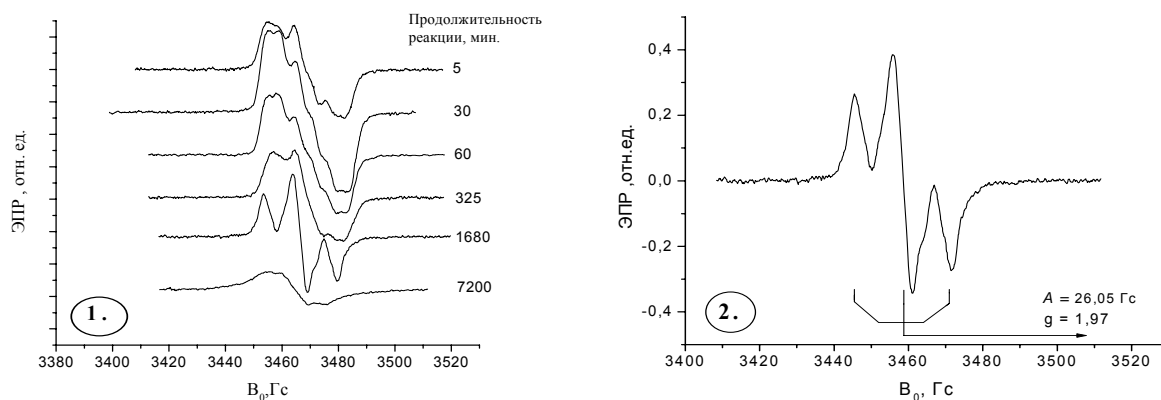


Рис. 1. ЭПР спектральные исследования реакционной смеси в течение 5 дней (1) и связанный NO радикал и его параметры (2)

Промежуточное образование NOCl доказано опытом с химической ловушкой. Строение конечного продукта (1) подтверждено также методами ЯМР и РСА:

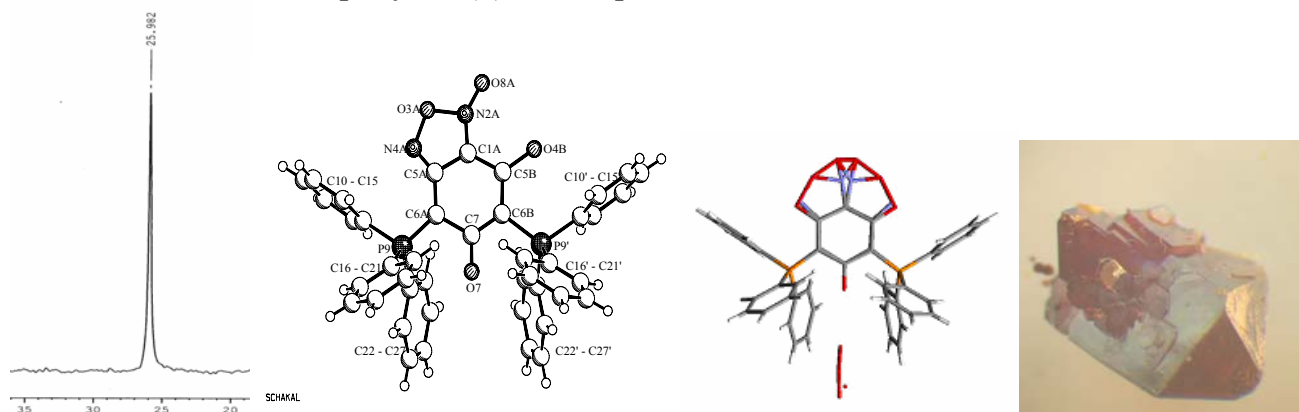
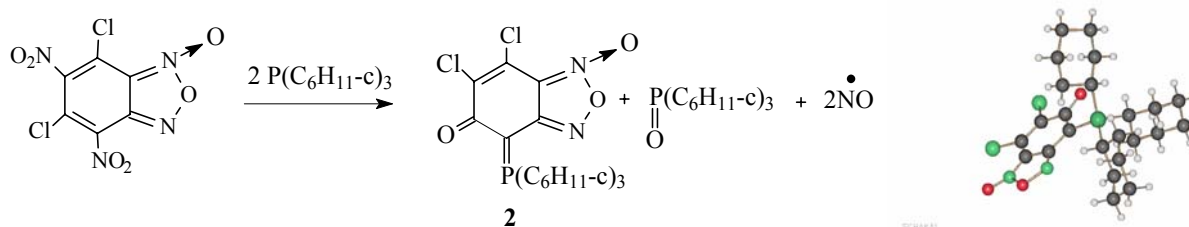
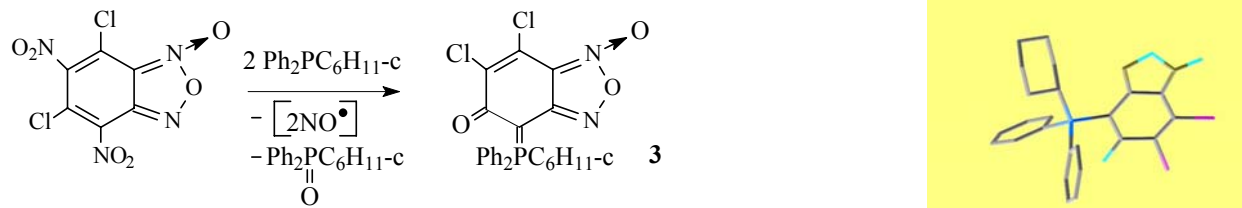


Рис. 2. Характеристические данные продукта 1

1.2. В то же время, в реакции 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксана (I) с трициклогексилфосфином образуется продукт монозамещения:

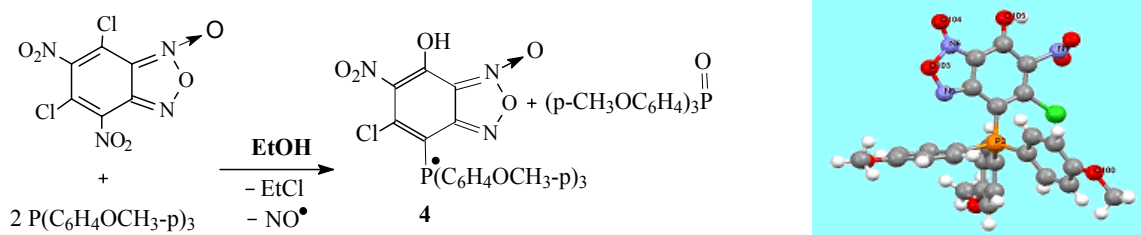


1.3. Реакция 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксана (I) с дифенилциклогексилфосфином протекает с образованием такого же продукта монозамещения:

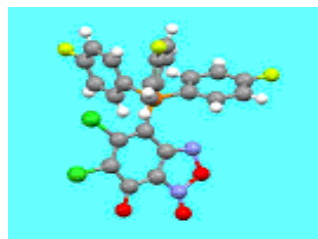
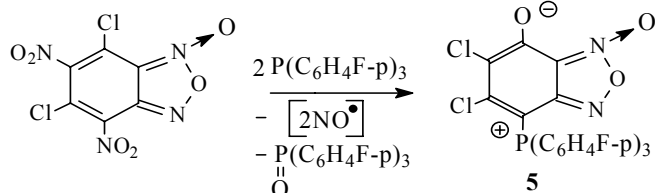


Таким образом, замена даже одного фенильного радикала на алкильный приводит к образованию продукта монозамещения.

1.4. Реакция 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксана (I) с трис-(*n*-метоксифенил)-фосфином также приводит к продукту монозамещения. Однако, в этом случае в реакции, предположительно, принимает участие растворитель – этиловый спирт. При этом, атом хлора замещается на гидроксигруппу с образованием в конечном итоге свободного радикала, чем продукт данной реакции и отличается от ранее описанных. Образование радикала NO в процессе реакции зафиксировано и методом ЭПР:

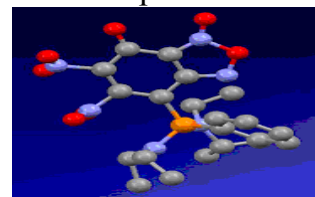
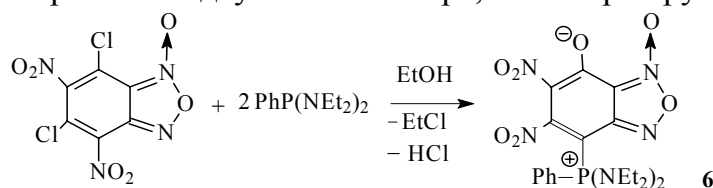


1.5. Реакция 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксана (I) с трис-(*n*-фторфенил)-фосфином дает похожий продукт монозамещения, который по данным РСА имеет в данном случае структуру фенолятного фосфатаина:



Однако при этом элиминируют обе нитро-группы с сохранением в то же время обоих атомов хлора, хотя один из них при этом меняет свое местоположение в ароматическом кольце.

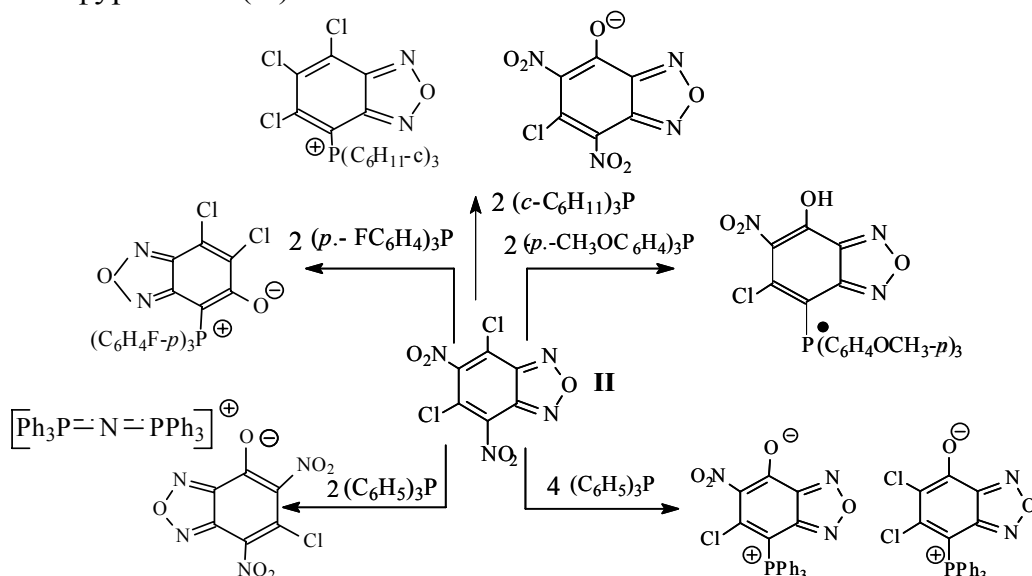
1.6. В Реакции 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроуксана (I) с бис-(диэтиламино)-фенилфосфином при замене двух фенильных групп в фосфине на диэтиламино-группы также наблюдается образование продукта монозамещения, однако, в отличие от вышеописанных реакций в данном случае реакция сопровождается элиминированием двух атомов хлора, обе нитро-группы при этом сохраняются:



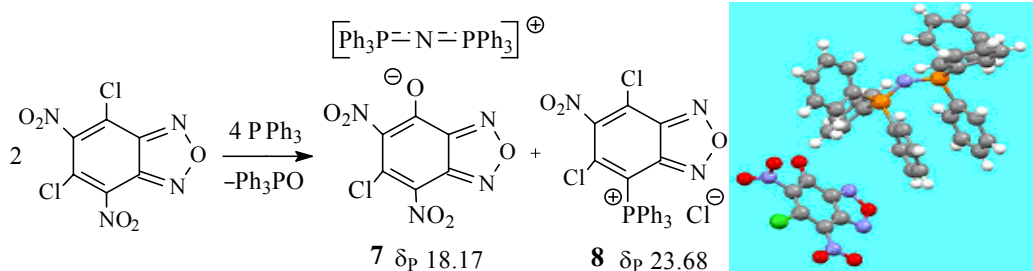
Таким образом, из приведенных выше результатов видно, что бензофуроуксан (I) является крайне лабильной системой, легко подстраивающейся даже под незначительные изменения строения фосфорного нуклеофила. Этим и объясняется столь большое разнообразие полученных продуктов и фактическая индивидуальность реакций с каждым из третичных фосфинов. Вместе с тем, каждая из приведенных реакций может быть описана соответствующими схемами, не противоречащими уже известным реакциям нуклеофильного замещения в ароматических системах. Атака исходных и промежуточно образующихся в этих реакциях нуклеофильных частиц направляется либо на C-Cl, либо на C-NO₂ – связи бензофуроуксанового цикла с образованием в конечном итоге наиболее термодинамически стабильного продукта.

2. Реакции третичных фосфинов с 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроуксаном (II)

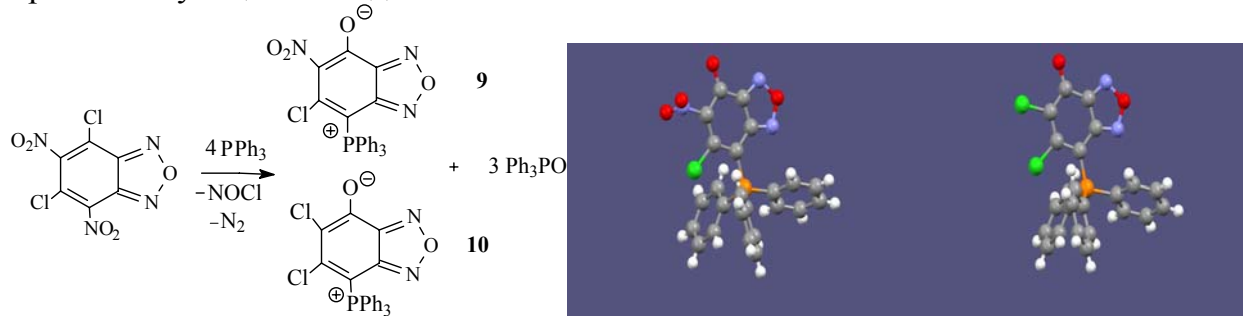
В продолжение исследований реакций фосфорилирования третичными фосфинами 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроуксана (I) представлялось интересным изучить аналогичные реакции с его ближайшим аналогом – 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроуксаном (II):



2.1. Реакция 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуразана (II) с трифенилфосфином в соотношении 1:2 протекает с образованием двух продуктов **7** и **8**. Структура продукта **7** подтверждена методом РСА:

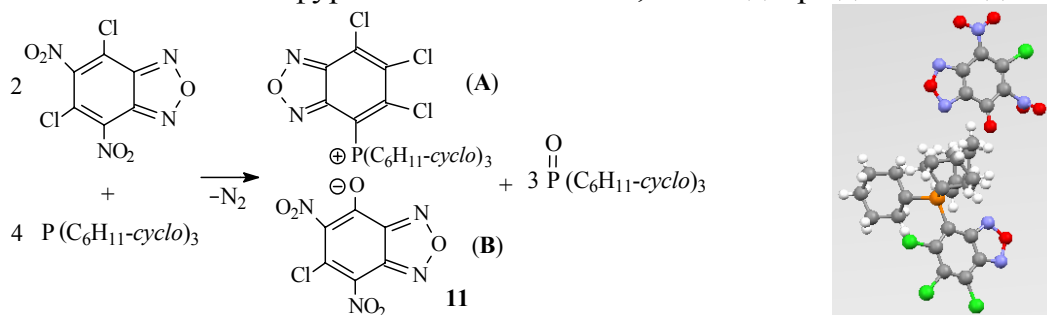


2.2. Реакция 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуразана (II) с трифенилфосфином в соотношении 1:4 приводит к двум монофосфорилированным бензофуразанам, сокристаллизующимся в одной ячейке:

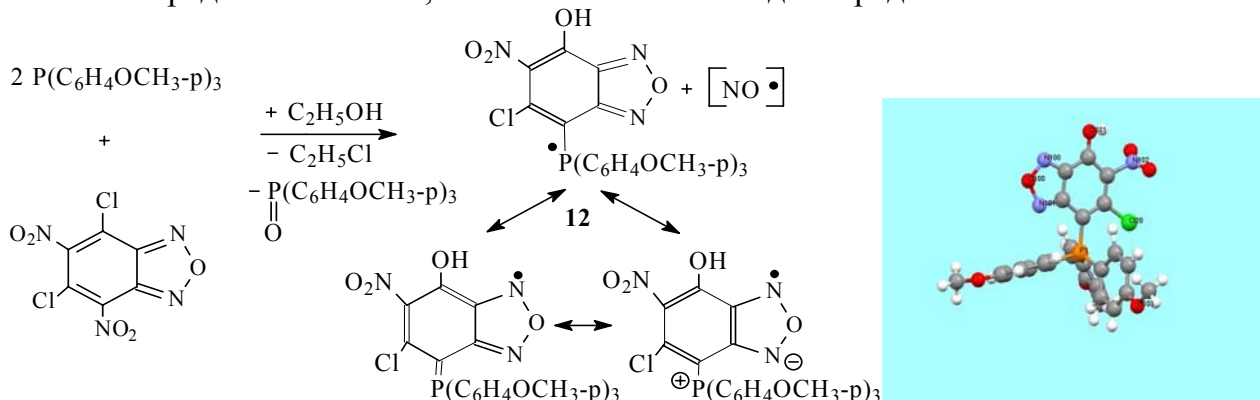


Таким образом, направление реакции зависит и от соотношения реагентов.

2.3. Реакция 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуразана (II) с трициклогексилфосфином протекает с образованием интересной фосфониевой соли **11**, состоящей из фосфониевого катиона **A** и фуразанового аниона **B**, что подтверждено методом РСА.

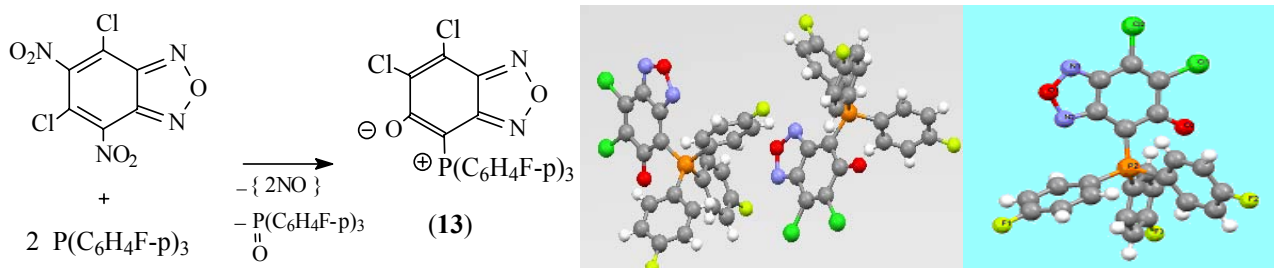


2.4. Не менее интересной является **реакция бензофуразана (II) с трис-(*n*-метоксифенил)фосфином**, строение продукта которой установлено методом РСА и его нельзя представить иначе, как стабильный свободный радикал **12**:



Следует отметить, что аналогичный свободный радикал **4** был получен нами и в реакции трис-(*n*-метоксифенил)фосфина с бензофуроксаном (**I**) (см. раздел 1.4). Вероятно, способность стабилизировать свободные радикалы является отличительным свойством именно *para*-метоксифенильных заместителей у атома фосфора.

2.5. Реакция 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуразана (II) с трис-(*n*-фторфенил)-фосфином дает похожий продукт монозамещения, который по данным РСА имеет в данном случае структуру фенолятного фосфабетаина:

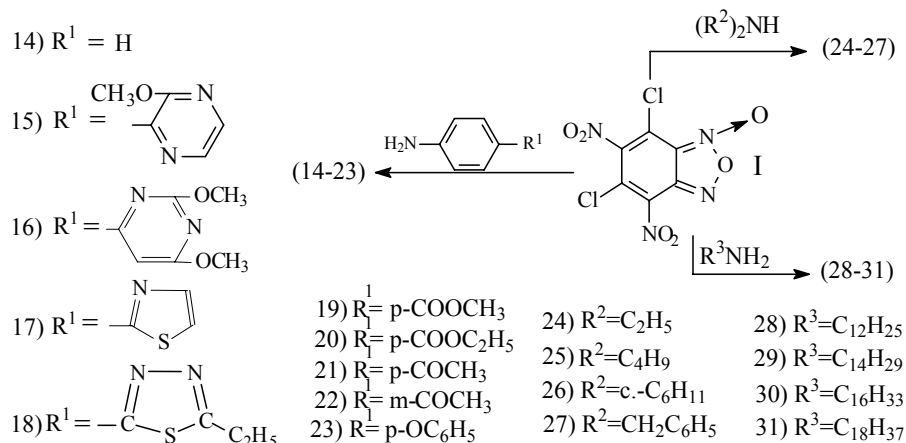


Примечательно, что и в этом случае структура дихлорзамещенного фенолятного фосфабетаина **13** весьма напоминает структуру продукта **5**, полученного в реакции данного фосфина с бензофуроксаном (**I**) (раздел 1.5) за естественным исключением фуоксанового атома кислорода и лишь той разницей, что фосфониевый и фенолятный центры в продукте **13** находятся в *орто*-, а в продукте **5** в *пара*-положении. Наряду с результатами раздела 2.4 это свидетельствует о весьма важной, если не ключевой, роли тонких нюансов строения третичных фосфинов в формировании направлений фосфорилирования бензофуроксанов и бензофуразанов.

Таким образом, в результате исследования фосфорилирования бензофуразана (**II**) различными третичными фосфинами установлено, что, как и в случае фосфорилирования его N-оксида, направление реакции крайне чувствительно к строению третичного фосфина, причем особенности этого строения близким образом сказываются на направлении реакций с фуоксаном и фуразаном.

3. Аминирование бензофуроксана (**I**) и –фуразана (**II**) различными аминами

В продолжение исследований по синтезу новых биологически активных веществ и в плане сравнения с описанными выше реакциями фосфорилирования нами изучены также реакции аминирования бензофуроксана (**I**) и соответствующего фуразана (**II**) различными аминами. Показано, что третичные амины не вступают во взаимодействие с указанными субстратами – видимо, в силу их существенно меньшей нуклеофильности по сравнению с третичными фосфинами. Это хорошо согласуется с литературными данными, в соответствии с которыми подобное взаимодействие возможно лишь в присутствии воды за счет гидролиза по С-7 атому хлора с образованием 5-хлор-7-гидрокси-4,6-динитробензофуроксана – достаточно сильной кислоты, протонирующей третичные амины с образованием соответствующих солей. В этой связи мы изучили взаимодействие указанных фуоксана (**I**) и фуразана (**II**) с широкой серией первичных и вторичных аминов и показали, что в случае фуоксана (**I**) независимо от соотношения реагентов получают продукты диаминирования с замещением обоих атомов хлора и образованием соответствующих 5,7-диамино-4,6-динитробензофуоксанов; в случае фуразана (**II**) в зависимости от соотношения реагентов могут образовываться продукты как ди-, так и монозамещения.



Следует отметить, что до наших работ в литературе был известен лишь один надежно установленный случай успешного диаминирования бензофуроксана (I) замещенным анилином. В наших исследованиях мы вовлекли в реакцию аминирования достаточно широкий ряд замещенных анилинов, вторичных аминов и первичных аминов с потенциально фармакоформными группами при атоме азота – высшими алкильными и сульфаниламидными заместителями. При соотношении реагентов **1:4** во всех случаях с высокими выходами получены продукты дизамещения обоих атомов хлора в молекулах дихлординитробензофуроксана и –фуразана, состав и строение которых подтверждены комплексом химических, физических и физико-химических методов: ТГ/ДСК, ИК-, ЯМР ^1H и ^{31}P - спектроскопией, элементным анализом и РСА.

Ниже в качестве примера приведены данные РСА для некоторых продуктов диаминирования фуроксана и фуразана, не оставляющие сомнения в их строении.

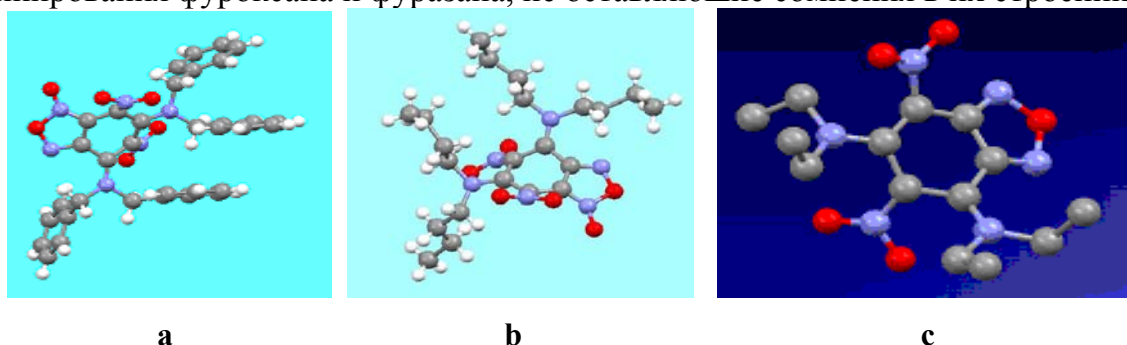
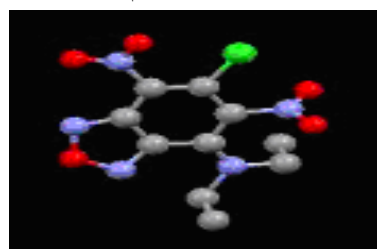
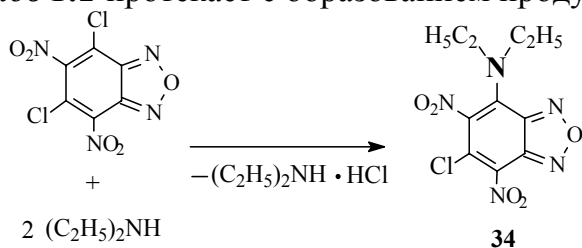


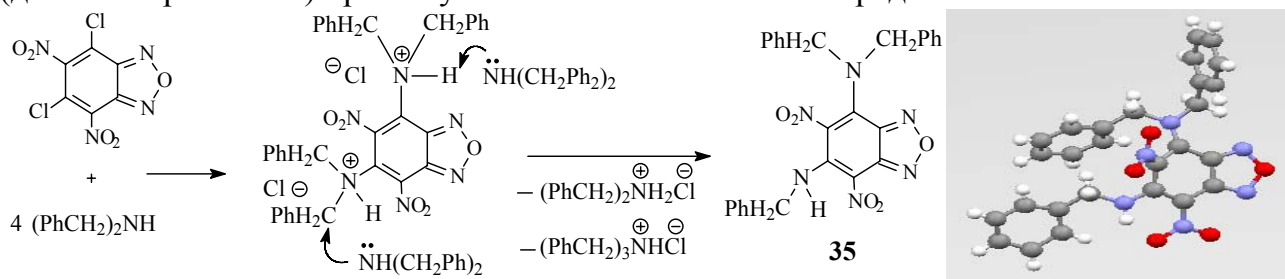
Рис. 3. Молекулярная структура некоторых диаминофуроксанов и –фуразана: **a** - 5,7-дибензиламино-4,6-динитробензофуроксан; **b** - 5,7-дибутиламино-4,6-динитробензофуроксан; **c** - 5,7-диэтиламино-4,6-динитробензофуразан

В то же время, **реакция бензофуразана (II) с диэтиламином в соотношении реагентов 1:2** протекает с образованием продукта монозамещения:



Из необычных результатов, полученных в этой части исследования, следует отметить также anomальное течение **реакции бензофуразана (II) с дибензиламино**. Если в случае аналогичного фуроксана (I) обе дибензиламиногруппы входят в бензольное кольцо (**25**) в неизменном виде (рис. 3 **a**), то в случае

дихлординитробензофуразана (I) реакция сопровождается деалкилированием (дебензилированием) промежуточной аммониевой соли предположительно по схеме:

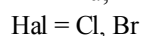
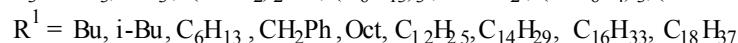
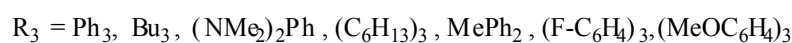
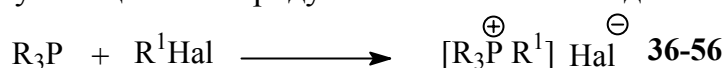


Таким образом, нам удалось разработать эффективные методы синтеза 5,7-диамино-4,6-динитробензофуранов и –фуранов с потенциально широким спектром биологической активности и других практически полезных свойств.

4. Четвертичные фосфониевые соли с высшими алкильными заместителями

Вторым биомиметическим подходом, реализованным в настоящей работе, является синтез аналогов фрагментов природных клеточных мембран – в частности, четвертичных фосфониевых солей (ЧФС) с высшими алкильными радикалами, аналогов фосфолипидов. На сегодняшний день в мировой литературе описано и защищено соответствующими патентами относительно небольшое количество высших четвертичных солей фосфония, которые обладают высокими антибактериальными свойствами. При этом описание конкретных методов синтеза четвертичных солей фосфония с высшими алкильными заместителями в открытой литературе и опубликованных патентах полностью отсутствует, а обычные хорошо известные методы синтеза солей фосфония, как показали наши исследования, в данном случае являются абсолютно непригодными, давая выход целевых продуктов не более нескольких процентов. Можно с уверенностью сказать, что данные соединения являются малоизученным и весьма перспективным классом фармакологически активных ФОС, а систематическое изучение их биологической активности окажется полезным для направленного синтеза новых лекарственных веществ.

Нами разработана эффективная методика получения 20 четвертичных фосфониевых солей на основе высших галоидных алкилов и третичных фосфинов, позволяющая получать целевые продукты с высоким выходом:



Установлено, что скорость данных реакций зависит как от природы заместителей в третичном фосфине, так и от размера радикала галоидного алкила.

Состав и строение синтезированных солей фосфония подтверждены комплексом химических, физических и физико-химических методов: ТГ/ДСК, ИК-, ЯМР ^1H и ^{31}P - спектроскопией, элементным и рентгеноструктурным анализом. В качестве примера на рис. 4 представлена молекулярная структура трифенилгексилфосфонийбромида.

Важно отметить, что синтезированные ЧФС с высшими алкильными радикалами являются структурными аналогами фрагментов фосфолипидных мембран клетки, вследствие чего, как будет показано ниже, данные соли проявляют высокую биологическую активность (см. раздел 6), начиная с длины углеродной цепи от C_8 и до C_{20} . Один из наиболее вероятных механизмов антибактериального действия

синтезированных солей, по-видимому, связан с повреждением цитоплазматической мембраны бактерий путем встраивания этих солей в ее структуру.

Для проверки данной гипотезы нами были проведены совместные исследования с группой проф. Мельниковой Н.Б. (Нижегородский государственный медицинский университет) по изучению механизма взаимодействия четвертичных солей фосфония с моделями биологических мембран на основе лецитина (1-пальмитоил-2-олеил-sn-глицеро-3-фосфатидилхолин, SIGMA Chemical Co) методом ленгмюровских монослоев.

Полученные при этом данные однозначно свидетельствуют о том, что фосфониевые соли взаимодействуют с лецитином и, следовательно, могут включаться в липидные слои биомембран (эффект «мембранного якоря»), кардинально изменяя их состояние. Увеличение эффективной молекулярной площади лецитина в мембране приводит к образованию пор и, в предельном случае, к разрыву мембраны, что действительно может служить объяснением антибактериального и антимикотического эффекта синтезированных фосфониевых солей (раздел 6).

Необходимо отметить, что данные соли фосфония, в отличие от аммониевых аналогов, которые при 100°C распадаются на исходные соединения, являются термически стабильными в широком диапазоне температур, что наглядно видно из данных термогравиметрии в сочетании с дифференциальной сканирующей калориметрией (ТГ/ДСК) и отражено на дериватограмме на рис. 5:

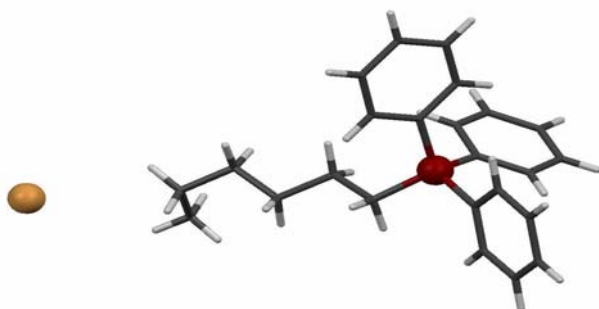


Рис. 4. РСА соли фосфония $[(C_6H_5)_3P^+ C_6H_{13}]Br^-$

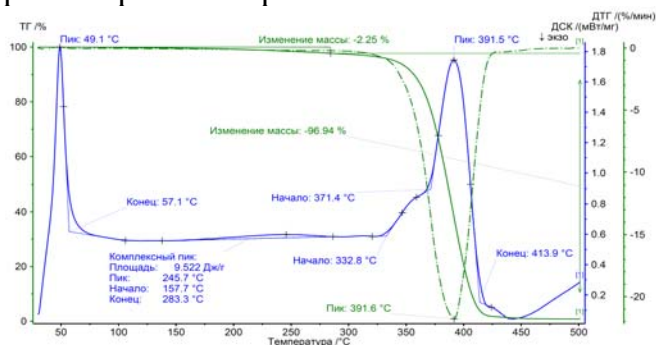


Рис. 5. Дериватограмма соли фосфония $[(n-C_4H_9)_3P^+ C_{14}H_{29}]Cl^-$ по данным ТГ/ДСК

5. Комплексы солей фосфония с бензофуроксаном (I) и – фуразаном (II)

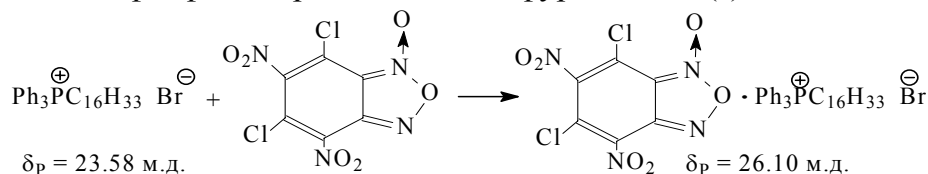
Как показано в настоящей работе (см. раздел 6) и отмечено в литературе, ЧФС с высшими алкильными заместителями у атома фосфора, с одной стороны, и функционально замещенные бензофуроксаны и -фуразаны, с другой, обладают выраженной антибактериальной и фунгицидной активностью. Представлялось интересным симбиотически объединить эти качества в одной молекуле.

Для этого были изучены возможности химического взаимодействия ЧФС с соответствующими гетероциклами. При этом из литературных данных было известно, что бензофуроксан (I) легко образует комплексы с катионами щелочных и щелочноземельных металлов, строение которых во многих случаях было доказано методом РСА. Мы полагали возможным образование подобных комплексов и с фосфониевыми катионами.

В этой связи мы вовлекли в такое взаимодействие синтезированные нами и описанные выше ЧФС с высшими алкильными радикалами и бензофуроксан (I), а также соответствующий –фуразан (II).

Реакции проводили в среде эфира, в котором замещенные фуроксан и фуразан растворяются очень хорошо, а ЧФС практически нерастворимы. В эфирные растворы

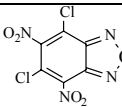
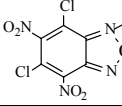
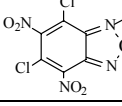
фуруксана (фуразана) добавляли полуторократный избыток соли фосфония. Оказалось, что данные реакции протекают в гетерогенном варианте очень легко с ярко выраженным глубоким изменением окраски. Выделенные комплексы представляли собой маслообразные легкоплавкие кристаллы, хорошо растворимые в воде и большинстве органических растворителей, с характерной яркой окраской от оранжевой до малиновой. В качестве примера ниже представлена реакция трифенилгексадецилфосфонийбромидом с бензофуруксаном (I):

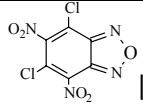
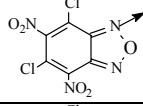
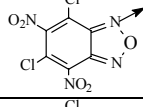
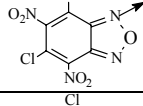
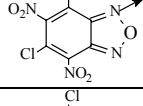
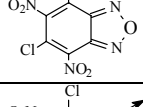
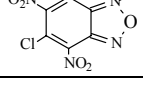


В результате этой реакции был получен аддукт в виде легкоплавкой оранжево-желтой кристаллической массы с $T_{пл.}$ около 25°C . В ЯМР ^{31}P спектре атом фосфора резонирует в виде единственного синглета с δ_P 26.10 м.д. Этот сигнал смещен по сравнению с исходной ЧФС (δ_P 24.78 м.д.) в слабые поля на 2.52 м.д., что однозначно свидетельствует о протекании реакции и, в то же время, сохранении фосфониевого характера атома фосфора, а не фосфоранового, как это также можно было предполагать теоретически. Аналогично протекают реакции и других ЧФС с изучаемыми фуруксаном и фуразаном. Помимо изменения химического сдвига ядра атома фосфора в образующихся комплексах, отчетливо меняются и все остальные их параметры по сравнению с исходными компонентами: данные элементного анализа (соответствующие по составу комплексам 1:1), ИК-спектральные характеристики, температуры плавления (во всех случаях образуются окрашенные легкоплавкие кристаллы), растворимость (комплексы в отличие от исходных компонентов легко растворяются в воде и большинстве органических растворителей), биологическая активность (она существенно выше, чем у исходных компонентов – см. раздел 6).

Из совокупности полученных данных следует очевидный вывод об образовании комплексов между ЧФС и исследуемыми фуруксаном и фуразаном, в которых фосфониевый атом фосфора координируется с одним или несколькими отрицательно заряженными атомами кислорода указанных нитрозамещенных гетероциклов, как это известно в литературе для подобных их комплексов со щелочными и щелочноземельными металлами. Характеристика 10 полученных комплексов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика комплексов на основе ЧФС и дихлординитробензофуруксана(I) и –фуразана (II)

№	Комплекс	Выход, %	ЯМР ^{31}P δ , м.д.	Элементный анализ	
				Найдено, %:	Вычислено, %:
57	 $[(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{PC}_{12}\text{H}_{25}]^+ \text{Cl}^-$	87	25.8	$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{Cl}_3\text{PN}_4\text{O}_5$ C 52.37 H 7.97	52.52 7.59
58	 $[(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{PC}_{12}\text{H}_{25}]^+ \text{Br}^-$	85	26.2	$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{BrPN}_4\text{O}_6$ C 50.05 H 4.28	49.59 4.41
59	 $[(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{PC}_{14}\text{H}_{24}]^+ \text{Cl}^-$	93	24.7	$\text{C}_{32}\text{H}_{56}\text{Cl}_3\text{PN}_4\text{O}_6$ C 52.37 H 7.97	52.64 7.68

60	 $[(C_4H_9)_3P^{+}C_{14}H_{24}]Cl^{-}$	89	23.9	$C_{32}H_{56}Cl_3PN_4O_5$ C 53.71 53.82 H 7.49 7.85
61	 $[(C_4H_9)_3P^{+}C_{16}H_{33}]Cl^{-}$	91	25.2	$C_{34}H_{60}Cl_3PN_4O_6$ C 54.07 53.86 H 7.97 7.92
62	 $[(C_4H_9)_3P^{+}C_{16}H_{33}]Br^{-}$	84	24.8	$C_{34}H_{60}Cl_2BrPN_4O_6$ C 50.47 50.87 H 7.27 7.48
63	 $[(C_6H_5)_3P^{+}C_{14}H_{29}]Cl^{-}$	85	23.8	$C_{38}H_{44}Cl_3PN_4O_6$ C 57.28 57.76 H 5.91 5.57
64	 $[(C_6H_5)_3P^{+}C_{14}H_{29}]Br^{-}$	87	25.6	$C_{38}H_{44}Cl_2BrPN_4O_6$ C 55.07 54.68 H 5.03 5.28
65	 $[(C_6H_5)_3P^{+}C_{16}H_{33}]Cl^{-}$	83	23.4	$C_{40}H_{48}Cl_3PN_4O_5$ C 50.07 50.90 H 6.35 5.99
66	 $[(C_6H_5)_3P^{+}C_{16}H_{33}]Br^{-}$	94	26.1	$C_{40}H_{48}Cl_2BrPN_4O_6$ C 55.27 55.68 H 5.97 5.57

6. Биологическая активность синтезированных соединений

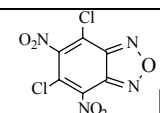
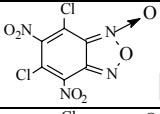
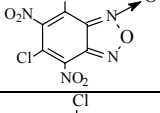
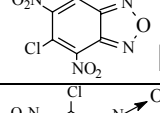
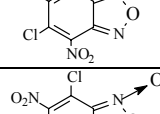
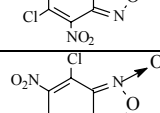
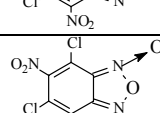
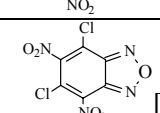
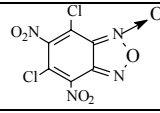
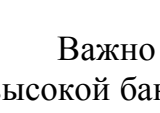
Все синтезированные в настоящей работе соединения прошли испытания на биологическую активность по отношению к наиболее распространенной патогенной микрофлоре человека и животных (бактериям и грибам), а также гельминтам. Установлено, что подавляющее большинство из них обладает от выраженной до крайне высокой антибактериальной, антимикотической и антигельминтной активностью, часто намного превосходящей активность соответствующих коммерческих препаратов. Исследования антибактериальной и антимикотической активности проводились на кафедре микробиологии Казанской государственной медицинской академии под руководством заведующего кафедрой профессора О.К.Поздеева, а антигельминтной активности – на кафедре паразитологии Казанской государственной академии ветеринарной медицины под руководством заведующего кафедрой профессора М.Х.Лутфуллина. Наибольшая биологическая активность в сочетании с низкой токсичностью соединений была установлена для ЧФС с высшими алкильными радикалами и их комплексов с дихлординитрозамещенными бензофураксаном и бензофуразаном. Результаты испытаний для некоторых из этих соединений представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Биоактивность ЧФС (оценивается по зоне задержки роста микрофлоры в мм)

Соединение	<i>E. coli</i>	<i>Salmonella p. B.</i>	<i>Staph. aureus</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Ps. Aeruginosa</i>	<i>Candida Albicans</i>
$[(C_4H_9)_3P^{+}C_{14}H_{29}]Cl^{-}$	24	15	17	13	18	21
$[(C_4H_9)_3P^{+}C_{16}H_{33}]Br^{-}$	13	14	21	17	13	19
$[(C_6H_5)_3P^{+}C_8H_{17}]Br^{-}$	15	-	10	9	6	13
$[(C_6H_5)_3P^{+}C_{10}H_{21}]Cl^{-}$	9	15	24	13	13	18
$[(C_6H_5)_3P^{+}C_{12}H_{25}]Br^{-}$	14	12	18	11	9	16
$[(C_6H_5)_3P^{+}C_{14}H_{29}]Br^{-}$	17	11	22	15	10	18

$[(C_6H_5)_3P^+C_{14}H_{29}I]Cl^-$	21	12	24	9	9	24
$[(C_6H_5)_3P^+C_{16}H_{33}]Br^-$	15	12	21	12	11	25
$[(C_6H_5)_3P^+C_{16}H_{33}]Cl^-$	17	-	24	-	15	27
$[(C_6H_5)_3P^+C_{18}H_{37}]Br^-$	10	-	21	8	10	15

Таблица 3. Антимикотическая и бактерицидная активность комплексов на основе солей фосфония и замещенного бензофураксана (I) и бензофуразана (II)

Соединение	Зона ингибирования роста бактерий и грибов, R (мм*)				
	<i>Salmonella p.S</i>	<i>Y. enterocolitica</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Proteus Mirabilis</i>	<i>Candida Albicans</i>
 $[(C_4H_9)_3PC_{12}H_{25}]Cl^-$	13	12	9	8	15
 $[(C_4H_9)_3PC_{12}H_{25}]Br^-$	12	20	13	13	28
 $[(C_4H_9)_3PC_{14}H_{29}]Cl^-$	12	20	9	9	24
 $[(C_4H_9)_3PC_{14}H_{29}]Cl^-$	14	25	9	12	20
 $[(C_4H_9)_3PC_{16}H_{33}]Cl^-$	14	8	13	10	24
 $[(C_4H_9)_3PC_{16}H_{33}]Br^-$	14	6	14	13	20
 $[(C_6H_5)_3PC_{14}H_{29}]Cl^-$	12	0	8	14	18
 $[(C_6H_5)_3PC_{14}H_{29}]Br^-$	10	12	6	6	16
 $[(C_6H_5)_3PC_{16}H_{33}]Cl^-$	14	18	10	8	18
 $[(C_6H_5)_3PC_{16}H_{33}]Br^-$	8	10	6	6	14

Важно отметить, что синтезированные соединения обладают одновременно высокой бактерицидной и высокой антимикотической активностью как широкого, так и специфического спектра действия, причем при низких концентрациях (от 1.0 до 0.001%). В отечественной лекарственной индустрии аналогичных препаратов пока нет. Кроме того, они химически и термически стабильны (по данным метода термогравиметрии и сканирующей калориметрии как минимум до 200°C), что делает их перспективными лекарственными и дезинфицирующими средствами в медицине и

ветеринарии. Некоторые из этих соединений проявили также крайне высокие антигельминтные свойства в отношении нематод человека и животных.

По результатам исследования разработаны и успешно прошли лабораторные и полевые испытания конкретные разработанные на кафедре фармации КГМУ под руководством заведующей кафедрой профессора С.Н.Егоровой и выпущенные на ОАО «Татхимфармпрепараты» фармацевтические композиции: глазные капли и мази «Астра» для лечения глазных заболеваний сельскохозяйственных и домашних животных, а также антигельминтный препарат «Дегельм», что защищено двумя зарегистрированными в 2009 году заявками на патенты РФ.

Основные результаты и выводы

1. Впервые проведено систематическое исследование взаимодействия 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроксана и –фуразана с серией третичных фосфинов. В этих реакциях получена широкая гамма разнообразных продуктов как моно-, так и дифосфорилирования – часто необычного строения: ЧФС, фосфоилиды, дифосфодиилиды, стабильные свободные радикалы. Показано, что направление реакций наиболее существенным образом зависит от природы конкретного третичного фосфина. Строение всех основных продуктов фосфорилирования подтверждено методом рентгеноструктурного анализа.

2. Сравнительное изучение взаимодействия 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроксана и –фуразана с ближайшими аналогами фосфинов – аминами показало, что третичные амины в отличие от третичных фосфинов в условиях исследования вообще не вступают в подобные реакции – вероятно, вследствие их существенно меньшей нуклеофильности. В то же время, с первичными и вторичными аминами, способными замещать атомы хлора с элиминированием хлороводорода, реакции аминирования протекают легко. При этом в случае дихлординитробензофуроксана независимо от соотношения реагентов образуются только продукты диаминирования с замещением обоих атомов хлора в ароматическом кольце бензофуроксана, тогда как в случае дихлординитробензофуразана при соотношении реагентов 1:2 возможно образование и продуктов монозамещения.

3. Разработан эффективный метод синтеза ЧФС с высшими алкильными радикалами – аналогов компонентов биологических мембран. Отличительной чертой этого метода является проведение реакции алкилирования третичных фосфинов высшими галоидными алкилами при существенном избытке последних в отсутствие других растворителей, что позволяет получать целевые продукты с практически количественным выходом. Получен широкий ряд высших ЧФС, а также впервые получены комплексы этих солей с дихлординитробензофуроксаном и -фуразаном.

4. Все синтезированные в настоящей работе соединения прошли испытания на биологическую активность по отношению к наиболее распространенной патогенной микрофлоре человека и животных (бактериям и грибам), а также гельминтам. Установлено, что подавляющее большинство из них обладает от выраженной до высокой антибактериальной, антимикотической и антигельминтной активностью, часто намного превосходящей активность соответствующих коммерческих препаратов. По результатам исследования разработаны и успешно прошли лабораторные и полевые испытания конкретные фармацевтические композиции: глазные капли и мази «Астра» для лечения глазных заболеваний сельскохозяйственных и домашних животных, а также антигельминтный препарат «Дегельм», что защищено двумя зарегистрированными в 2009 году заявками на патенты РФ.

Основное содержание диссертации изложено в публикациях:

Статьи:

1. Галкина, И.В. Необычная реакция фосфорилирования дихлординитробензофуроксана трифенилфосфином [Текст] / И.В. Галкина, **Е.В. Тудрий**, Л.М. Юсупова, О.Н. Катаева, Г. Люфтманн, В.И. Галкин // Ученые записки Казанского университета, Сер. Естеств. науки. - 2008. - Т. 150. кн.1.- С.22-29.
2. Галкина, И.В. Реакции нуклеофильного замещения 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроксана сульфаниламидами [Текст] / И.В. Галкина, **Е.В. Тудрий**, Л.М. Юсупова, Р.З. Мусин, А.В. Герасимов, В.Г. Сахибуллина, О.И. Гнездилов, А.В. Ильясов, В.И. Галкин // Ученые записки Казанского университета. Сер. Естеств. науки. - 2008. - Т.150.- кн. 3.- С.65-75.
3. Галкина, И.В. Реакция фосфорилирования 5,7-дихлор-4,6-динитробензо-фуроксана трифенилфосфином – источник NO [Текст] / И.В. Галкина, **Е.В. Тудрий**, О.Н. Катаева, О.И. Гнездилов, А.В. Ильясов, С.Б. Орлинский, Ю.К. Розенцвайг, М.С. Тагиров, Л.М. Юсупова, В.И. Галкин // Вестник КГТУ. – 2008. - №4 - С.44-50.
4. Галкина, И.В. Реакция фосфорилирования 5,7-дихлор-4,6-динитробензо-фуроксана трифенилфосфином – источник NO [Текст] / И.В. Галкина, **Е.В. Тудрий**, О.Н. Катаева, Л.М. Юсупова, В.И. Галкин // Международная научно-техн. Конференция. Сборник. «Современные проблемы специальной технической химии» Казань. – 2008. – С.41-45.
5. Галкина, И.В. Новая необычная реакция фосфорилирования 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроксана трифенилфосфином [Текст] / И.В. Галкина, **Е.В. Тудрий**, Л.М. Юсупова, В.И. Галкин. // Международная научно-техническая конференция «Современные проблемы специальной технической химии» Казань. – 2008. – С.92-96.
6. Галкина, И.В. Исследование методом ЭПР генерации NO в реакции фосфорилирования дихлординитробензофуроксана трифенилфосфином [Текст] / И.В. Галкина, **Е.В. Тудрий**, С.Б. Орлинский, М.С. Тагиров, В.И. Галкин // Ученые записки Казанского университета, Сер. Естеств. науки. - 2009. - Т. 151. кн.1. - С.23-32.
7. Galkina, I.V. An unusual reaction of triphenylphosphine with dichlorodinitrobenzo-furoxan [Text] / I.V. Galkina, **E.V. Tudriy**, O.N. Kataeva, L.M. Usupova, H. Luftmann, V.I. Galkin // Phosphorus, sulfur and silicon, and the related elements.– 2009.- V.184. - № 4. - P.987-991.
8. Галкина, И.В. ЯМР-спектральное исследование реакции фосфорилирования дихлординитробензофуроксана трифенилфосфином [Текст] / И.В. Галкина, Е.А. Бердников, О.И. Гнездилов, **Е.В. Тудрий**, А.В. Ильясов, В.И. Галкин // Ученые записки Казанского университета, Сер. Естеств. науки. - 2009. - Т. 151. кн.3. - С. 36-45.
9. Галкина, И.В. Взаимодействие солей фосфония с липидными компонентами мембран [Текст] / И.В. Галкина, Н.Б. Мельникова, **Е.В. Тудрий**, В.И. Галкин, О.Е. Жильцова, О.В. Жукова, С.Н. Егорова // Фармация, Раздел: Технология лекарственных средств. – 2009. - № 4. - С.35-38.
10. Галкина, И.В. Антигельминтное лекарственное средство «Дегельм» для лечения нематодозов [Текст] / И.В. Галкина, М.Х. Лутфуллин, Р.Ф. Мавлиханов, Н.А. Лутфуллина, **Е.В. Тудрий**, В.И. Галкин Л.В. Спатлова, Л.М. Юсупова, Н.В. Воробьева, С.Н. Егорова // Сборник. II съезд ветеринарных фармакологов и токсикологов России. – 2009. - С 66-70.
11. Галкина, И.В. Эффективность препарата АСТРА-16 при лечении экспериментально вызванного конъюнктивно-кератита у овец [Текст] / И.В. Галкина, С.Ш. Шакуров, Н.М. Шамилов, **Е.В. Тудрий**, В.И. Галкин, Т.А. Ахметова, Л.В. Спатлова, С.Н. Егорова //

Сборник. II съезд ветеринарных фармакологов и токсикологов России. – 2009. - С 70-73.

Тезисы докладов:

12. Galkina, I.V. Theoretic and experimental investigation of phosphorylation of dichlorodinitrofuraxan by triphenylphosphine and carboxylate phosphobetaine [Text] / I.V. Galkina, V.I. Galkin, **E.V. Tudriy**, L.M. Yusupova, E.E. Kanchurina, E.V. Chugunova, R.A. Cherkasov // XIV International conference on the chemistry of phosphorus compounds (ICCP-14). Kazan. - 2005. - P.48.
13. **Тудрий, Е.В.** Теоретическое и экспериментальное исследование фосфорилирования дихлординитрофуроксана трифенилфосфином и карбоксилатным фосфабетайном [Текст] / Е.В. Тудрий, И.В. Галкина // V. Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века». Казань. - 2005. - С.78.
14. Galkina, I.V. The reaction of 5,7-dichloro-4,6-dinitro-benzofuroxane with aminoacides and sulfanylamides [Text] / **E.V. Tudriy**, F.A. Gabitova, V.M. Yusupova, V.I. Galkin // International conference Chemistry of nitrogen containing heterocycles (CNH), Kharkov. - 2006. - P.67.
15. Галкина, И.В. Необычная реакция фосфорилирования дихлординитробензофуроксана трифенилфосфином [Текст] / И.В. Галкина, **Е.В. Тудрий**, О.Н. Катаева, Л.М. Юсупова, В.И. Галкин // XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тезисы докладов. Москва. - 2007. - Т.1. - С.168.
16. **Tudriy, E.V.** Phosphorylation of dichlorodinitrobenzofuroxan by tertiary phosphines [Text] / E.V. Tudriy, I.V. Galkina, O.N. Kataeva, O.I. Gnezdilov, L.M. Yusupova, V.I. Galkin // XV International conference on the chemistry of phosphorus compounds (ICCP-15). Saint-Petersburg. - 2008. - P.48.
17. **Тудрий, Е.В.** Реакция фосфорилирования дихлординитробензофуроксана [Текст] / Е.В. Тудрий, О.И. Гнездилов, И.В. Галкина // VIII. Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века». Казань. - 2008. - С.79.
18. Галкина, И.В. Синтез, строение и исследование биологической активности фосфорилированных бензофуразанов и бензофуроксанов [Текст] / И.В. Галкина, М.П. Спиридонова, **Е.В. Тудрий**, Ф.С. Левинсон, Л.М. Юсупова, В.Г. Сахибуллина, С.Н. Егорова, В.И. Галкин // Российская конф. «Фармакология и токсикология ФОС и др. биоактивных веществ», в. 4, Казань. – 2008. - С.21.
19. Галкина, И.В. Синтез, строение и исследование биологической активности солей фосфония [Текст] / И.В. Галкина, **Е.В. Тудрий**, Ю.В. Бахтиярова, С.Н. Егорова, В.И. Галкин // Российская конф. «Фармакология и токсикология ФОС и др. биоактивных веществ», в.4, Казань. – 2008. - С.23.
20. Галкина, И.В. Изучение активности глазных капель на основе соли фосфония при экспериментальном конъюнктивно-кератите у кроликов (тезисы) [Текст] / И.В. Галкина, **Е.В. Тудрий**, Ю.В. Бахтиярова, В.И. Галкин, С.Н. Егорова, Т.А. Ахметова, М.Ш. Шакуров, Н.М. Шамилов // Российская конф. «Фармакология и токсикология ФОС и др. биоактивных веществ», в.4, Казань. – 2008. - С.25.
21. Тахаутдинова, Г.Л. Синтез аминзамещенных бензофуроксанов [Текст] / Г.Л. Тахаутдинова, **Е.В. Тудрий**, Л.М. Юсупова, В.Г. Сахибуллина, Д.Б. Криволапов, И.А. Литвинов, О.И. Гнездилов, А.В. Ильясов, И.В. Галкина // IX. Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века». Казань. - 2009. - С. 84.

22. **Тудрий, Е.В.** Реакции замещенных бензофуруксанов и бензофуразанов с трифенилфосфином [Текст] / Е.В.Тудрий, Е.А.Бердников, Л.М.Юсупова, Ф.С.Левинсон, В.Г.Сахибуллина, Д.Б.Криволапов, И.А.Литвинов, В.И.Галкин, И.В.Галкина // IX. Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века». Казань. - 2009. - С. 87.
23. **Тудрий, Е.В.** Продукты монофосфорилирования бензофуруксана и бензофуразана трис(метоксифенил)фосфином [Текст] / Е.В.Тудрий, Л.М.Юсупова, Ф.С.Левинсон, Д.Б.Криволапов, И.А.Литвинов, О.И.Гнездилов, А.В.Ильясов, В.Г.Сахибуллина, Е.А.Бердников, В.И.Галкин, И.В.Галкина // IX. Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века». Казань. - 2009. - С. 88.
24. Галкина, И.В. Изучение композиции на основе солей фосфония для применения при лечении глазных заболеваний в ветеринарии [Текст] / И.В.Галкина, **Е.В.Тудрий**, Ю.В.Бахтиярова, Ф.Ш.Шакуров, И.Г.Галимзянов, Н.М.Шамилов, В.И.Галкин, Т.А.Ахметова, С.Н.Егорова // IX. Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века». Казань. - 2009. - С. 14.
25. **Тудрий, Е.В.** Фосфорилирование бензофуруксана и бензофуразана трис(фторфенил)фосфином [Текст] / Е.В.Тудрий, Л.М.Юсупова, Ф.С.Левинсон, Д.Б.Криволапов, И.А.Литвинов, О.И.Гнездилов, А.В.Ильясов, В.Г.Сахибуллина, Е.А.Бердников, В.И.Галкин, Галкина И.В. // IX. Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века». Казань. - 2009. - С. 85.
26. **Тудрий, Е.В.** Синтез новых фосфорзамещенных бензофуруксанов и бензофуразанов [Текст] / Е.В.Тудрий, Л.М.Юсупова, Ф.С.Левинсон, О.И.Гнездилов, А.В.Ильясов, О.Н. Катаева, Д.Б.Криволапов, И.А.Литвинов, В.И.Галкин, И.В.Галкина // Конф. по химии нитросоединений и родственных азот-кислородных систем, Москва. – 2009. – С. 102.
27. Галкина, И.В. Синтез новых аминопроизводных бензофуруксанов [Текст] / И.В. Галкина, **Е.В.Тудрий**, Л.М.Юсупова, О.И.Гнездилов, А.В.Ильясов, О.Н.Катаева, Д.Б.Криволапов, И.А.Литвинов, В.И.Галкин, // Конф. по химии нитросоединений и родственных азот-кислородных систем, Москва. – 2009. – С. 101.
28. **Тудрий, Е.В.** Синтез фрагментов модельных фосфолипидов [Текст] / Е.В.Тудрий, И.В.Галкина, О.Н.Катаева, О.И.Гнездилов, Ю.В.Бахтиярова, В.И.Галкин, // IX. Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века». Казань. - 2009. - С. 86.

Патенты:

29. Заявка на патент РФ № рег. 2009112924. Антигельминтная композиция на основе соли четвертичного фосфония и замещенного динитробензофуруксана. И.В. Галкина, С.Н. Егорова, Л.М. Юсупова, Р.Ф. Мавлиханов, Н.А. Лутфуллина, Н.В. Воробьева, **Е.В.Тудрий**, Л.В.Спатлова, Ю.Г.Штырлин, В.И.Галкин, М.Х.Лутфуллин.
30. Заявка на патент РФ. № рег. 2009122281. Средство для лечения глазных заболеваний в ветеринарии на основе соли фосфония. И.В.Галкина, **Е.В.Тудрий**, Ю.В.Бахтиярова, Ф.Ш.Шакуров, Н.М.Шамилов, В.И.Галкин, Т.А.Ахметова, С.Н.Егорова.